

## Mendelisme dalam Oftalmogenetika

Oleh: Hartono

Laboratorium Ilmu Penyakit Mata  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito  
Yogyakarta.

---

### ABSTRACT

Hartono — *Mendelism in ophthalmogenetics*

Mendelian disorders are genetic diseases caused by a mutant gene or a pair of mutant genes, either dominant or recessive, located in the autosomal or sex-chromosomes.

The exact location of several genes in the chromosomes has been established by various methods. According to The Edinburgh Conference 1979 the location of 260 genes in the chromosomes has been identified.

Based on the nature of the mutant genes (dominant or recessive) and the location of the mutant genes (in the autosomes or sex-chromosomes), Mendelian disorders may be transmitted by:

- autosomal dominant,
- autosomal recessive,
- X-linked dominant,
- X-linked recessive, and
- Y-linked mode of inheritance.

Retinoblastoma, macular corneal dystrophies and color blindness are the examples of Mendelian disorders in ophthalmogenetics transmitted by autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked recessive mode of inheritance respectively. In addition, a list of other Mendelian disorders affecting the eye have been presented.

**Key Words:** Mendelian disorders — mutant genes — gene location — sex-linked mutant — ophthalmogenetics

---

### PENGANTAR

Gagasan tentang hereditas (pewarisan) dapat ditelusur kembali sampai 6000 tahun yang lalu dari batu bertulis di Chaldea yang melukiskan silsilah pewarisan sifat-sifat bulu kuda. Mengenai hereditas pada manusia disebutkan adanya penyakit darah hemofilia di dalam Talmud kira-kira 1500 tahun yang lalu. Tetapi riwayat pengetahuan genetika masa kini sesungguhnya baru bermula dari kerja rahib Moravia yang bernama Gregor Mendel pada akhir pertengahan abad kesembilan belas (Emery, 1975).

Keberhasilan Mendel dalam menarik kesimpulan dari percobaannya pada berbagai ercis (*Pisum sativum*) yang kemudian dikenal sebagai hukum Mendel adalah karena:

- a. pemakaian matematika dan analisis statistik dan
- b. pemilihan sifat-sifat yang tepat untuk percobaan-percobaannya.

Dari tujuh sifat pada ercis yang dipelajarinya ternyata secara kebetulan semua memenuhi sifat-sifat yang berlawanan yang ditentukan oleh dua gena yang berlawanan efeknya yang dikenal sebagai alel (Pai, 1976). Walaupun demikian penemuan Mendel ini terlupakan selama lebih kurang 50 tahun sampai saat de Vries, Correns dan Tschermak—Seysenegg secara terpisah menemukan kembali hukum Mendel tersebut (Emery, 1975).

Banyak penyakit pada manusia juga diwariskan mengikuti hukum Mendel, yaitu bahwa penyakit-penyakit tersebut penampakannya ditentukan oleh satu atau sepasang gena abnormal yang terdapat dalam satu atau sepasang kromosom. Pewarisan demikian disebut pewarisan monogenik, dan penyakit genetis yang diwariskan demikian disebut penyakit genetis monogenik atau penyakit Mendelisme.

## KROMOSOM, LETAK GENA DALAM KROMOSOM DAN PENYAKIT GENIK

Baru pada tahun 1956, Tjio dan Levan menemukan bahwa jumlah kromosom pada inti sel somatis pada manusia berjumlah 46. Sejak saat itu pengetahuan mengenai kromosom serta gena-gena yang ada di dalamnya makin meningkat secara mengagumkan. Dengan berbagai teknik telah dapat diketahui letak berbagai gena dalam kromosom secara pasti (DeGrouchy & Turleau, 1977).

Letak gena di dalam kromosom telah diketahui secara pasti untuk beberapa gena yang didasarkan pada:

- a. kajian rangkai gena,
- b. hibridisasi selular,
- c. kajian dosis genik,
- d. metode Lepore,
- e. hibridisasi molekular, dan
- f. metode lain-lain misalnya metode transfer mikroselular, transfer genik dan enzim restriksi (Philip *et al.*, 1979).

Dalam Konferensi Edinburgh tahun 1979 telah dilaporkan letaknya 260 macam gena pada kromosom, baik pada autosom maupun kromosom kelamin (Evans *et al.*, 1979).

Mengenai penyakit genetis, Lamy (1975) membagi penyakit genetis menjadi: a. penyakit genik, b. penyakit kromosomik, dan c. embriopati.

Robert dan Plauchu (1977) selanjutnya membagi penyakit genik menjadi:

- a. genopati malformatif,
- b. genopati tisuler dan
- c. genopati molekuler.

Penyakit monogenik atau penyakit Mendelisme juga dapat berupa ketiga macam genopati tadi. Tergantung dari sifat gena mutan penyebab penyakit (dominan atau resesif) dan letak gena mutan dalam kromosom (autosom atau kromosom kelamin), maka pewarisan penyakit monogenik atau Mendelisme dapat berupa:

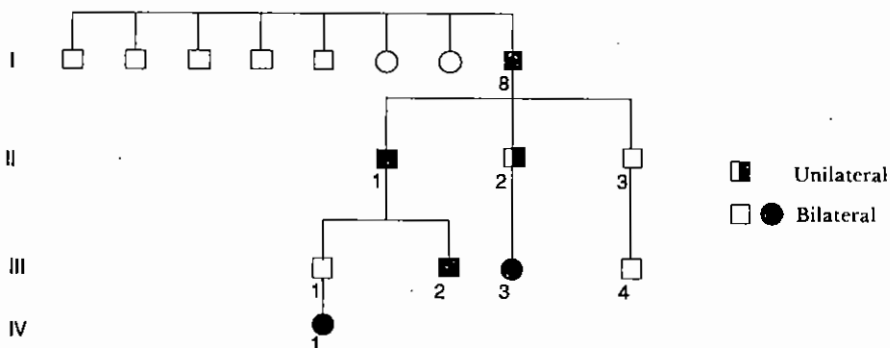
- a. Penyakit dominan autosomal.
- b. Penyakit resesif autosomal.
- c. Penyakit dominan terangkai-X.
- d. Penyakit resesif terangkai-X.
- e. Penyakit terangkai-Y.

Keterangan mengenai mengapa suatu gena mutan dapat bersifat dominan atau bersifat resesif terhadap gena aslinya telah diterangkan pada tulisan yang lain (Hartono, 1982).

## PENYAKIT DOMINAN AUTOSOMAL

Sebagai contoh penyakit dominan autosomal dalam oftalmologi adalah retinoblastoma. Retinoblastoma merupakan tumor ganas kongenital intraokular (Morse, 1979) yang bersifat fatal apabila tidak mendapat penanganan seawal mungkin. Di negara-negara maju, dengan adanya penanganan yang awal, penderita retinoblastoma dapat hidup terus dan berkeluarga sehingga dapat mewariskan penyakitnya dan menaikkan frekuensi retinoblastoma. Sebagai contoh di Negeri Belanda yang pada tahun 1929 frekuensi retinoblastoma adalah 1 dalam 34 000 kelahiran, maka pada tahun 1950 frekuensinya menjadi 1 dalam 15 230 kelahiran (Kitchin, 1976).

Contoh silsilah penyakit retinoblastoma telah ditunjukkan oleh Migdal (1976), yaitu yang terjadi pada empat generasi (GAMBAR 1).



GAMBAR 1. — Silsilah keluarga retinoblastoma dalam empat generasi (Migdal, 1976).

Pada gambar terlihat bahwa para penderita retinoblastoma secara kebetulan selalu mewariskan genanya kepada sebagian dari keturunannya. Perlu diketahui bahwa ada 2 macam retinoblastoma, yaitu yang diwariskan dan yang tidak diwariskan. Retinoblastoma yang diwariskan adalah retinoblastoma bilateral dan unilateral multifokal (Vaughan & Asbury, 1980). Secara kasar 50% anak penderita retinoblastoma genetis akan menderita retinoblastoma. Penderita I-8 tiga dari dua anaknya menderita retinoblastoma. Penderita II-1, satu dari dua anaknya menderita retinoblastoma, dan anak yang sehat, yaitu III-1, ternyata mempunyai anak retinoblastoma. Rupanya individu III-1 mempunyai gena retinoblastoma nonpenetrans. Penderita II-2 menderita retinoblastoma unilateral dan anaknya menderita retinoblastoma bilateral.

Selanjutnya, sifat-sifat utama pewarisan penyakit dominan autosomal adalah sebagai berikut (Rivas, 1979):

1. Penderita hanya membutuhkan satu alel dominan (heterozigot).
2. Penderita paling tidak mempunyai satu orang tua yang menderita penyakit (kecuali dengan adanya mutasi baru).
3. Anak laki-laki dan perempuan mempunyai kesempatan yang sama untuk menderita penyakit.
4. Individu yang tidak sakit tidak akan mewariskan gena mutannya.
5. Pada perkawinan antara penderita Aa dengan individu normal aa, maka separo anaknya akan terkena penyakit.
6. Penderita dengan gena AA (homozigot sakit) akan menderita penyakit yang lebih berat dibanding dengan yang mempunyai gena Aa (heterozigot).

Beberapa penyakit mata yang lain yang diwariskan secara dominan autosomal adalah (Lamy, 1975):

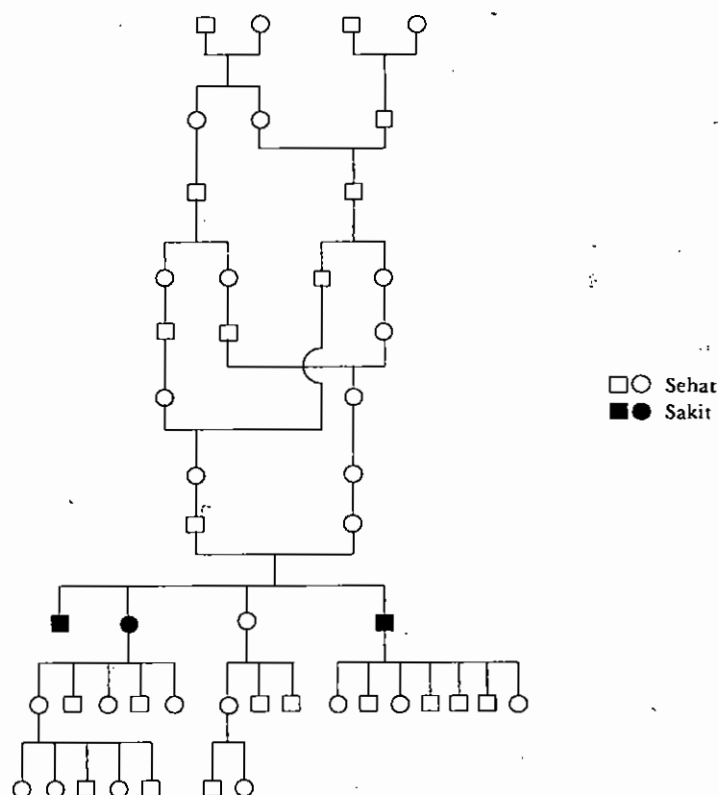
aniridi,  
blefarofimosis,  
katarakta kongenital,  
degenerasi makular tipe Best,  
degenerasi makular tipe Stargard,  
glaucoma tarda,  
hemeralopia.

## PENYAKIT RESESIF AUTOSOMAL

Sebagai contoh penyakit resesif autosomal adalah distrofi makular kornea seperti yang ditunjukkan dalam silsilah keluarga yang diajukan oleh Bucklers dan Gilch tahun 1938 (Sorsby, 1951).

Pada GAMBAR 2 terlihat bahwa pasangan suami isteri normal mempunyai empat anak dan tiga di antaranya menderita distrofi makular kornea. Dengan demikian tentu pasangan suami isteri tadi keduanya adalah heterozigot. Memang demikian kebanyakan pewarisan penyakit resesif autosomal, yaitu pasangan suami isteri yang normal tiba-tiba mempunyai anak sakit (Emery, 1975) karena terjadinya perkawinan antara dua *carrier*. Secara teoretis

kemungkinan terkenanya penyakit pada anak pasangan heterozigot untuk setiap kelahiran adalah 25%.



GAMBAR 2.— Silsilah penderita distrofi makular kornea yang dilaporkan oleh Bucklers dan Gilch tahun 1938 (Sorsby, 1951).

Selanjutnya sifat-sifat utama penyakit resesif autosomal adalah sebagai berikut (Rivas, 1979):

1. Setiap individu yang sakit mempunyai alel (pasangan gena) homozigot.
2. Kedua orang tua penderita paling tidak harus membawa satu gena mutan.
3. Individu yang hanya membawa satu alel tidak terkena penyakit.
4. Kebanyakan individu sakit mempunyai orang tua yang normal (kedua orang tua adalah *carrier*).
5. Pada perkawinan antara individu Aa dan aa (keduanya *carrier*), kemungkinan perbandingan anak normal dengan yang sakit adalah 3:1.
6. Frekuensi penyakit resesif autosomal meningkat pada adanya perkawinan keluarga (*inbreeding* atau konsanguinitas).

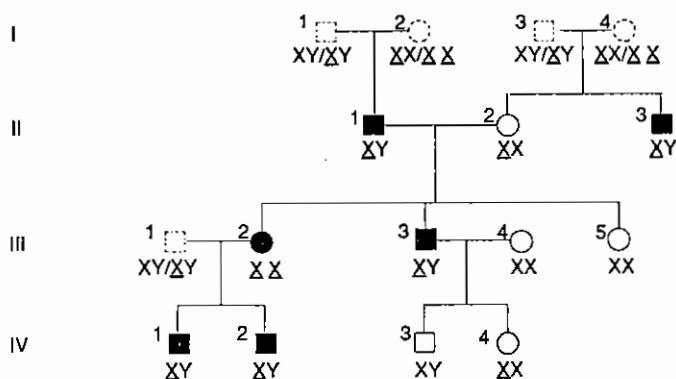
Beberapa penyakit mata yang lain yang diwariskan secara resesif autosomal adalah (Lamy, 1975):

anofthalmus,  
mikroftalmus,  
katarakta tipe tertentu,  
degenerasi makula Leber,  
glaukoma kongenital,  
sindroma Goldenhar,  
keratokonus,  
penyakit Norrie,  
retinitis pigmentosa.

### PENYAKIT RESESIF TERANGKAI-X

Kelainan mata yang terkenal dan sering sebagai contoh dalam genetika untuk kelainan resesif terangkai-X adalah buta warna merah dan hijau atau Daltonisme. Pada tahun 1794 Dalton melaporkan kelainan persepsi warnanya dan tahun 1919 Cole pertama kali membuat silsilah penderita buta warna (Gates, 1952) yang dapat dilihat pada GAMBAR 3.

Pada pewarisan resesif autosomal, frekuensi penyakitnya pada pria lebih banyak dibanding dengan wanita, dan kebanyakan wanita hanyalah bertindak sebagai *carrier* (heterozigot sehat). Gena buta warna merah dan hijau terletak pada kromosom X pada lengan q dan keduanya adalah berdekatan letaknya (DeGrouchy & Turleau, 1977; Evans *et al.*, 1979).



GAMBAR 3. — Silsilah penderita buta warna yang pertama kali diajukan oleh Cole tahun 1919 (Gates, 1952).

- = laki-laki, dengan kromosom XY
- = perempuan, dengan kromosom XX
- ● = penderita buta warna
- X = kromosom yang membawa gena buta warna

Menurut Rivas (1979), sifat-sifat pewarisan resesif terangkai-X adalah sebagai berikut:

1. Lebih banyak pria terkena penyakit dibanding dengan wanita.
2. Wanita heterozigot (Aa) biasanya tidak menunjukkan kelainan (kecuali kalau terjadi peristiwa Lyonisasi dalam inaktivasi kromosom X secara *random*).
3. Wanita yang sakit adalah homozigot (aa).
4. Pria yang sakit hanya mewariskan genanya kepada anak perempuannya.
5. Secara rata-rata wanita heterozigot mewariskan gena resesifnya baik kepada anak laki-laki maupun perempuan.

Selanjutnya beberapa contoh penyakit mata yang diwariskan secara resesif terangkai-X adalah (Lamy, 1975):

katarakta tipe tertentu,  
koroideremia,  
retinoskisis,  
megakornea,  
retinitis pigmentosa.

## PENYAKIT DOMINAN TERANGKAI-X DAN PENYAKIT TERANGKAI-Y

Penyakit dominan terangkai-X dan penyakit terangkai-Y belum banyak dilaporkan, dan belum dijumpai untuk penyakit mata. Contoh penyakit dominan terangkai-X adalah rakitis resisten terhadap vitamin D, dan untuk keadaan yang diwariskan secara terangkai-Y adalah daun telinga berbulu. Pewarisan terangkai-Y disebut pula pewarisan holandris dan hanya mengenai pria (Emery, 1975).

## RINGKASAN

Penyakit Mendelisme adalah penyakit genetik yang timbulnya ditentukan oleh satu gena atau sepasang gena mutan, baik yang bersifat dominan atau resesif yang terletak pada autosom atau kromosom kelamin.

Gena terletak di dalam kromosom, dan letaknya gena di dalam kromosom dapat diketahui dengan berbagai cara. Menurut Konferensi Edinburgh tahun 1979 telah dapat ditentukan letaknya 260 macam gena di dalam kromosom.

Mutasi gena dapat bersifat dominan atau resesif, sehingga gena mutan juga bersifat dominan atau resesif terhadap gena aslinya. Berdasarkan sifat mutasi gena dan letaknya gena dalam kromosom, maka pewarisan penyakit Mendelisme bisa secara:

- a. dominan autosomal,
- b. resesif autosomal,
- c. dominan terangkai-X,
- d. resesif terangkai-X dan
- e. penyakit terangkai-Y.

Untuk memberi gambaran pentingnya penyakit Mendelisme dalam oftalmogenetika telah dijelaskan serba singkat mengenai pewarisan penyakit retinoblastoma, penyakit distrofi makular kornea, dan buta warna merah-hijau yang masing-masing diwariskan secara dominan autosomal, resesif autosomal dan resesif terangkai-X. Di samping itu juga diberikan beberapa contoh penyakit mata yang lain yang diwariskan secara dominan autosomal, resesif autosomal dan resesif terangkai-X.

#### KEPUSTAKAAN

- Emery, A. E. H. 1975 *Elements of Medical Genetics*, 4th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Evans, H. J., Hamerton, J. L., Klinger, H. P., & McKusick, V. A. 1979 *Human Gene Mapping 5, Edinburgh Conference*. S. Karger, Basel.
- DeGrouchy, J., & Turleau, C. 1977 *Atlas des Maladies Chromosomiques*, 2<sup>e</sup> ed. Expansion Scientifique Française, Paris.
- Gates, R. R. 1952 *Human Genetics*, vol. 1, 3rd ed. Macmillan Co., New York.
- Hartono 1982 Mutasi dan variasi enzima. *B. I. Ked.* 15(1):15-24.
- Kitchin, F. D. 1976 Genetics of retinoblastoma, dalam A. B. Reese (ed.): *Tumors of the Eye*, 3rd ed., pp. 125-132. Harper & Row Publ., New York.
- Lamy, M. 1975 *Génétique Médicale*, 2<sup>e</sup> ed. Masson & Editeurs, Paris.
- Migdal, C. 1976 Retinoblastoma occurring in four successive generations. *Brit. J. Ophthalmol.* (60): 151-2.
- Morse, P. H. 1979 *Vitreoretinal Disease*. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago.
- Pai, A. C. 1976 *Foundations of Genetics*. Tata McGraw-Hill Publ. Co. Ltd, New York.
- Philip, T., Fraisse, J., Guiboud, P., Lauras, B., Philip, I., Godet, J., & Robert, J. M. 1979 État actuel de la carte chromosomique de l'homme. *J. Genet. Hum.* 27(1):3-19.
- Rivas, M. L. 1979 How genes are transmitted in families, dalam Y. E. Hsia, K. Hirschorn, R. L. Silverberg & L. Godmilow (eds): *Counselling in Genetics*, pp. 43-79. Alan R. Liss Inc., New York.
- Robert, J. M., & Plauchu, H. 1977 Génétique, dalam R. Debré & P. Royer (eds): *Collection Pédiatrie*, pp. 29-37. Flammarion Médecine Sciences, Paris.
- Sorsby, A. 1951 *Genetics in Ophthalmology*. C. V. Mosby Co., St. Louis.
- Vaughan, D., & Asbury, T. 1980 *General Ophthalmology*, 9th ed. Lange Medical Publication, Los Altos, California.